

**Indikationen zur prae und
postoperativen Hormontherapie**

Erich Scheidle

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. R. Zenker

**Indikationen zur prae und
postoperativen Hormontherapie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Erich Scheidle
aus Augsburg



München
1959

5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. HARTENBACH
Correferent: Prof. Dr. R. ZENKER
Dekan: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 21. 12. 1959

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	7
B. Die bei der Untersuchung verwendeten Hormon- gruppen. Deren Eigenschaften, Wirkungen, In- dikationsgebiete und Dosierungen	8
1. Glucocorticosteroide	9
2. ACTH (adrenocorticotropes Hypophysenvorderlappen- Hormon)	13
3. Androgene Nebennierenrinden- und Keimdrüsenhormone	15
4. Mineralocorticosteroide	17
C. Indikationen an der Chirurgischen Universitäts- klinik München	19
Krankengut	19
Einzelne Indikationsbereiche	19
1. Blutungen	19
2. Leberschäden	21
3. Postoperativer Kreislaufkollaps	23
4. Morbus Cushing	25
5. Carcinome	28
6. Sonderfälle	31
D. Zusammenfassung	35
Literaturverzeichnis	39

A. EINLEITUNG

Es wurde die Aufgabe gestellt, zu untersuchen, bei welchen Indikationen und mit welchem Erfolg Hormonpräparate angewendet wurden. Dabei finden insbesondere Hormone der Nebennierenrinde, das adrenocorticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens (ACTH genannt), sowie in geringerem Umfange androgene Keimdrüsenhormone Erwähnung.

Diese Hormone haben im Laufe der letzten Jahre einen immer größeren Raum in der Skala moderner Heilmittel eingenommen.

Bevor wir auf einzelne Präparate eingehen, ist es wohl angebracht, in groben Umrissen darzulegen, welche Hormone die Nebennierenrinde (NNR) produziert.

Es sind im wesentlichen drei Hormongruppen, die in der NNR entstehen, zu unterscheiden:

1. Die sogenannten Glucocorticosteroide, so benannt wegen ihrer Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel;
2. Die Mineralocorticosteroide (Wirkung auf den Mineralhaushalt);
3. Die Androcorticosteroide (virilisierende Wirkung).

Die Hormone der Gruppen 1 und 2 überschneiden sich in ihrer Wirkung. Chemisch zeichnen sich die Steroide bekanntlich durch drei Sechseringe sowie einen Fünfering aus. Beim Menschen können die NNR-Hormone nachgewiesen werden einmal im Nebennierenblut, auf der anderen Seite in Form ihrer Ausscheidungsprodukte im Urin. Es sind dies vor allem die Corticoide und zum kleineren Teil die 17-Ketosteroide. Letztere stammen zu einem Drittel aus den androgenen Keimdrüsenhormonen.

B. DIE BEI DER UNTERSUCHUNG VERWENDETEN HORMONGRUPPEN, DEREN EIGENSCHAFTEN, WIRKUNGEN, INDIKATIONEN UND DOSIERUNG.

1930 stellte man erstmalig Extrakte aus der NNR her, 1936 gelang es, das Rindenhormon Corticosteron zu isolieren. Seit dieser Zeit wurden bisher über 40 verschiedene Steroide aus der NNR dargestellt, von denen allerdings die meisten keine spezifische biologische Wirkung aufwiesen. So ist auch das 1938 erstmals synthetisierte und bis vor wenigen Jahren als einziges für die Therapie zugängliche Cortexon (früher Desoxycorticosteron genannt) kein physiologisches Hormon, sondern eine Vorstufe. Das 1939 durch REICHSTEIN dargestellte Cortison, das 1948 durch HENCH in die Therapie eingeführt wurde, ist nur ein Metabolit, das heisst ein umwandelbarer Stoff. Von Cortison, das die Ära der modernen Hormonbehandlung eingeleitet hat, ging die Entwicklung weiter. So entdeckte man im Cortisol (Hydrocortison) ein therapeutisch wertvolles physiologisches Hormon.

1956 wurde das bisher wirksamste NNR-Hormon, das Aldosteron, entdeckt. Nimmt man die physiologisch weniger bedeutsamen Androgene der NNR hinzu, so kennt man folgende physiologischen Hormone der NNR:

- a) Aldosteron (Mineralocorticosteroid), gebildet in der zona glomerulosa;
- b) Corticosteron und Cortisol (Glucocorticosteroide), gebildet in der zona fasciculata;
- c) Adrenosteron und 11-Hydroxyandrostendion (Androcorticosteroide), gebildet in der zona reticularis. (13)

Wir kommen nun zu den einzelnen Hormongruppen, die bei den von uns untersuchten Fällen angewendet wurden. Es handelt sich um folgende Arten:

- 1. Cortisonderivate, also NNR-Hormone, die zu den Glucocorticosteroiden gehören;
- 2. ACTH;
- 3. Androgene Hormone (aus NNR und Gonaden);
- 4. Hormone der NNR, die zu den Mineralocorticosteroiden gehören.

Wir dürfen nun kurz über die Eigenschaften, Wirkungen, Indikationsgebiete und Dosierungen der einzelnen Gruppen berichten.

ad 1.

Gerade bei dieser Gruppe konnten in letzter Zeit aufbauend auf die physiologischen Hormone einige hochwirksame Stoffe gewonnen werden. Grundsätzlich sind bei allen Glucocorticosteroiden einige nicht zu übersehende Eigenschaften und Wirkungen bekannt: Zunächst ist zu berücksichtigen, daß alle störenden Erscheinungen, die auf der Cortisonderivatwirkung beruhen, durch unphysiologisch hohe Dosen zustande kommen; denn eine schädliche Beeinflussung der verschiedensten organischen Geschehen kann nur durch Mengen erzielt werden, die über das physiologische Maß hinausgehen. "Die Indikation der Hormontherapie bei nicht inkretorischen Störungen ist gebunden an unphysiologisch hohe Dosen. Es handelt sich in keinem Fall um den Ersatz einer verminderten oder abartigen Leistung der NNR, sondern nur um Ausnützung von Eigenschaften, wie sie erst bei Überdosierung sichtbar werden." (11)

Eine wichtige Wirkung üben die Glucocorticosteroide auf den Zuckerstoffwechsel im Sinne einer Gluconeogenese aus, so daß es unter einer Cortisontherapie zu Blutzuckererhöhung kommt (zu beachten bei latentem Diabetes mellitus). (13)

Gleichzeitig fördern sie die Glykogenbildung durch vermehrte Umwandlung von Eiweiß und Fett in Kohlehydrate. Damit gewährleisten sie dem Körper ausreichende Energiereserven für Augenblicke erhöhter Belastung. Diesen gesteigerten Eiweißabbau, bei dem der Reststickstoff im Blut erhöht wird, wird als Katabolismus oder Antianabolismus bezeichnet. (4, 18)

Außer dem Verlust wertvoller Eiweiße sollen bei allgemeiner Cortisontherapie wichtige Mineralien wie K, Ca, P, N entzogen werden. Dies bedeutet, daß man gezwungen ist, bei einer solchen Behandlung diese Stoffe zu substituieren. (9)

Therapeutisch wesentlich sind nun die entzündungshemmenden (antiphlogistischen) sowie fieberhemmenden Eigenschaften der Glucocorticosteroide (5). Dies beruht auf der Fähigkeit, mesenchymale Reaktionen zu unterdrücken (4). Man spricht von einer sogenannten Mesenchymbremse (21). So sind die Cortisone die stärksten entzündungs-, exsudations-, und proliferationshemmenden Mittel, die uns zur Verfügung stehen (13).

Weiterhin ist der antiallergische Effekt der Glucocorticosteroide (Glucoc.) zu nennen.

Dabei wird die eigentliche Antigen - Antikörperreaktion nicht beeinflusst, sondern man muß sich den Wirkungsmechanismus wahrscheinlich so vorstellen,

daß einerseits die Antikörperbildung gehemmt wird und andererseits die Membran zum Mesenchym hin abgedichtet wird, so daß die verschiedenen Allergene nicht so leicht eindringen können (19). Therapeutisch besonders ausgenützt wird diese Eigenschaft beim Asthma bronchiale. Cortison bewirkt hier fast immer eine Verminderung der Anfälle sowie eine deutliche Hebung des Wohlbefindens (11). Beim Absetzen der Substanzen besteht allerdings die Gefahr des Auftretens von Rezidiven.

Im Anschluß daran sei die Bedeutung dieser Hormongruppe zur Schmerzbekämpfung genannt. Man macht sich diese sowie die euphorisierende Wirkung in letzter Zeit vor allem bei der Behandlung von inoperablen Carcinomen zunutze. Das subjektive Befinden wird äußerst günstig beeinflusst, die Patienten blühen auf, ihr Appetit bessert sich und sie übersehen auf diese Weise ihren fortschreitenden Verfall. Eine Beeinflussung des Tumorwachstums selbst konnte nicht beobachtet werden (1, 3, 18).

Etwas umstritten sind die Wirkungen auf das Blutbildungs- und Gefäßsystem. Es steht jedoch fest, daß Glucoc. die eosinophilen Leukozyten erniedrigt, also eine Eosinopenie hervorruft (10). Ebenso ist erwiesen, daß die Zahl der Thrombozyten ansteigt (3, 11, 14). Was das Gefäßsystem anbetrifft, so hat SELYE (16) bewiesen, daß Glucoc. - er verwendete COLA (Cortisolacetat) - bei entsprechend "konditionierten" Ratten schwere Nierenveränderungen im Sinne einer Nephrosklerose sowie Kalkablagerungen in der Aorta erzeugt. Eine gewisse gegensinnige Wirkung hat er beim Mineralocorticosteroid DOCA (Desoxycorticosteronacetat) beobachtet. Er ist deshalb der Auffassung, daß die Aktivierung des Hypophysen-Nebennierensystems als Abwehr gegen einen "Stress", also eine Belastung verschiedenster Art, besonders auf Gefäße und Nieren schädlich wirken kann.

GEYER und KEIBL (5) konnten durch den Stauversuch von LANDIS belegen, daß die Permeabilität von Flüssigkeit durch die Gefäß- und besonders die Kapillarwände durch Cortison oder ACTH entscheidend herabgesetzt wird. Dies wird als hormonelle Schutzwirkung an der Kapillarwand gedeutet (Beeinflussung des Mucopolysaccharingerüsts der Kapillaren oder Änderung der Zellgrenzflächen durch hydrophobe Kolloide). Man vermutet daher, daß die entzündungshemmende Hormonwirkung bei kollagenen Erkrankungen auf dieser Kapillarwirkung beruht. HARTENBACH ist der Ansicht, daß die Gefäßwirkung des Cortisons durch ein Zusammenspiel von drei Faktoren erklärt werden kann:

1. Durch Beeinflussung des roten Knochenmarks (4) tritt eine Erhöhung der Erythrozytenzahl ein.
2. Die Thrombozytenproduktion wird vermehrt.
3. Die Gefäßwände werden abgedichtet. Daraus ergibt sich einmal eine erhöhte Viskosität und Gerinnungsfähigkeit des Blutes und außerdem eine größere Gefäßwandstabilität.

Zur Glucoc.-Wirkung auf das Leberparenchym ist folgendes zu sagen: Sowohl bei der Behandlung von Hepatitiden (17) als auch von Lebercirrhosen (21) sowie beim coma hepaticum erzielt man gute Ergebnisse. Man findet einen bedeutenden Rückgang der Hyperbilirubinämie und der entzündlichen Proliferation im Leberpunktat. Die Leberfunktionsproben zeigen eine deutliche und fortschreitende Besserung. Vermutlich wird die Albuminproduktion direkt beeinflusst, während die erhöhten Gammaglobuline zurückgehen. Allerdings treten hier bei der Cortisontherapie gewisse Nebenerscheinungen auf wie Kaliumverarmung, Natrium- und damit Wasserretention sowie Verfettung des Leberparenchyms. Diese Verfettung kommt vielleicht dadurch zustande, daß die Leber die infolge der katabolen Wirkung der Glucoc. in der Peripherie anfallenden Aminosäuren abfängt und verwertet. Diese Arbeit stellt nun oft eine zu große Beanspruchung dieses Organs dar (18).

Um gleich bei den ungünstigen Nebenwirkungen und damit Gefahren zu bleiben, sei erwähnt, daß vor allem die Möglichkeit einer Ulcusbildung besteht. Die Mucosa des Magens wird nämlich durch die Zufuhr dieser Hormone signifikant verdünnt, was deshalb wichtig ist, weil das Epithel der Mucosa Schleim gegen die Salzsäure sezerniert. Auch besteht die Gefahr, daß ruhende Entzündungen wie zum Beispiel Tuberkulose oder Malaria reaktiviert werden. Ebenso kann die analgetische und entzündungshemmende Wirkung der Glucoc. interkurrente Erkrankungen maskieren (4). Außerdem tritt, wie schon erwähnt, bei Cortisongaben eine gewisse Kaliumverarmung sowie Natriumretention als Folge der Beeinflussung des Mineralhaushaltes ein.

Nun gelang es Ende 1954 HERZOG und Mitarbeitern, das Molekül des Cortison bzw. Hydrocortison so umzugestalten, daß diese Präparate, denen dann die Bezeichnung Prednison bzw. Prednisolon gegeben wurde, eine Potenzierung ihrer Wirkung und gleichzeitig eine beachtliche Herabsetzung der eben erwähnten Nebenerscheinungen erlangten (3). Chemisch handelt es sich dabei um ein Dehydrocortison, welches durch Dehydrierung des Cortisons am C- 1 und C- 2 Atom des A-Ringes entsteht. Die Folge davon ist eine Doppelbindung zwischen C-1 und C-2. Beim Prednisolon han-

delt es sich analog um das Dehydrohydrocortison. Es unterscheidet sich in der Wirkung kaum vom Prednison. Qualitativ bestehen natürlich zwischen Cortison und Prednison viele Parallelen, dagegen entfaltet quantitativ Prednison im Verhältnis zu Cortison eine entschieden stärkere therapeutische Wirkung. Während Hydrocortison 1,6 - 2mal so stark wirkt wie Cortison (4, 11), können wir das Verhältnis Prednison zu Cortison ungefähr mit 5:1 ansetzen. Das Spektrum der Prednisonpräparate verschiebt sich überwiegend in Richtung einer Glucocorticoidaktivität, während es den Mineralhaushalt in nur sehr geringem Maße beeinflusst. Die gefürchteten Nebenwirkungen des Cortison treten beim Prednison fast nicht mehr auf. Insbesondere die Na- und damit Wasserretention, der K-Verlust und die oben beschriebenen ungünstigen Erscheinungen bei Lebererkrankungen werden nicht mehr beobachtet (17, 21). Sogar hochgradige Ödeme bei Cirrhosen werden ausgeschwemmt (3, 13). Auch die diabetogene Cortisonwirkung ist bei Prednison viel geringer ausgeprägt. Die negative Stickstoffbilanz, die bei Cortison auftritt, kommt bei äquivalenter Prednisonbehandlung in viel geringerem Umfange vor. Eine gewisse Vorsicht ist jedoch auch hier bei Patienten mit Ulcusgefahr geboten.

Die verschiedenen Stoffe in der Reihe der Glucoc. verwenden wir im wesentlichen in folgenden Präparaten:

Cortison als "Adreson" und Hydrocortison (Cortisol) als "Hydroadreson", jeweils von der Firma "Organon".

Prednison bzw. Prednisolon als

1. "Di-Adreson" bzw. "Di-Adreson-F" (ebenfalls von "Organon");
2. "Decortin" bzw. "Decortin H" (von E. Merck AG.);
3. "Hostacortin" bzw. "Hostacortin H" (von Hoechst AG.);
4. "Deltacortril" (Prednisolon Pfizer).

Als Indikationsgebiete kommen zusammenfassend in Frage: Alle Arten von inflammatorischen Prozessen (bakteriell verursachte Infektionen am besten in Kombination mit Antibiotika (18)), Allergien, rheumatische Erkrankungen (Ischias). Weiterhin Schockzustände (18), postoperativer Kollaps (8, 18), Verbrennungen (4), Gelenkerkrankungen (9), chronische Gefäßkrankheiten (Endangitis, Arteriosklerose), chronische Skelettsystemerkrankungen (Osteoporose, Arthritis deformans) (9), morbus Sudeck (9), inoperable Carcinome (1) und Erkrankungen des Leberparenchyms (17, 21).

Unter anderem sind als Kontraindikationen zu nennen: Tuberkulose, Ulcera. Weiterhin ist von der präoperativen Cortisongabe in höherer Dosis abzuraten, da sie eine Herabsetzung der NNR-Leistung und damit eine Schwächung der Vitalitätslage zur Folge hat. Eine Ausnahme bildet hier die Indikation zur Nebennierenentfernung, da hier eine Atrophie der NNR sowie eine Umstellung des Organismus auf perorale Zufuhr von Cortisol erreicht werden soll.

Zur Dosierung der Glucoc. ist kurz folgendes zu sagen: Sogenannte pharmakodynamische Wirkungen können nur erreicht werden, wenn der Blutspiegel der NNR-Hormone deutlich erhöht wird. Man unterscheidet zwischen Aggressionsdosen am Anfang und Erhaltungsdosen zur Fortführung der Behandlung (13). Es empfiehlt sich grundsätzlich, mit hohen Dosen zu beginnen (z. B. 20 - 40 mg Prednison, bei akuten Fällen auch mehr), jedoch möglichst bald schrittweise auf die Erhaltungsdosis (ca. 10 mg) zurückzugehen (3, 18). Besonders gilt es zu beachten, daß eine solche Therapie nie abrupt abgebrochen werden darf, sondern man "schleicht sich aus". Bei längeren Gaben ist es immer notwendig zur Vermeidung einer Inaktivitätsatrophie der NNR, während und nach der Behandlung ACTH zu verabreichen (etwa 10 - 20 internationale Einheiten täglich) (3, 13, 18). Vielfach ist auch eine Kombination mit anabolen Hormonen zur Stabilisierung des Eiweißstoffwechsels zu empfehlen (androgene Hormone oder auch Mineralocorticosteroide).

ad 2.

Die nächste Hormonart, die bei uns verwendet wird, ist das adrenocorticotrope Hormon (ACTH). Es wird im Hypophysenvorderlappen gebildet. Das aktive Prinzip dieses Stoffes ist nicht das intakte Proteinmolekül selbst, sondern ein Polypeptid, dessen Isolation noch nicht gelungen ist (4). Seine wichtigste Eigenschaft ist die Stimulierung der NNR. Unter dem Einfluß von ACTH produziert die NNR vor allem Glucoc., also insbesondere Cortisol, weiterhin 17-Ketosteroide und in beschränktem Umfange Östrogene (8).

Zwischen ACTH und Cortisol bestehen Wechselbeziehungen, d. h. eine Erhöhung des Cortisolspiegels im Blut hat eine Hemmung der ACTH-Ausschüttung zur Folge, während ein zu niedriger Cortisolspiegel die ACTH-Produktion anregt (18).

Die Mineralocorticosteroidproduktion in der NNR ist unabhängig vom ACTH (2, 13).

Die therapeutische ACTH-Wirkung entspricht praktisch derjenigen der Glucoc. Man kann somit von einer

anti- -phlogistischen, -allergischen, -toxischen, -pyretischen, -Schock, und -Schmerz-Wirkung sprechen.

In der Elektrolyt wirkung liegt ACTH zwischen Mineralocorticosteroiden und Glucoc. (4).

Die besondere klinische Bedeutung des ACTH ist darin begründet, daß man vor schwereren operativen Eingriffen, die ja einen Stress im Sinne Selye's darstellen, durch ACTH-Infusionen prüfen kann, ob die NNR einer solchen Belastung gewachsen ist (8). Man wird eine Operation daher in vielen Fällen vom Ausgang dieser Funktionsprobe abhängig machen und zuerst eine etwa vorhandene NNR-Insuffizienz behandeln müssen. Aus dieser Tatsache ergibt sich auch hier die Verwendungsmöglichkeit von ACTH nicht nur in diagnostischer, sondern auch therapeutischer Hinsicht. Eine besondere Rolle spielt dabei die Operationsvorbereitung bei nicht infektiösen schweren Erkrankungen, z. B. Carcinom, durch Dauertropfinfusionen mit ACTH, um eine funktionelle Hypertrophie der NNR zu erreichen (9).

Vielleicht ist es erwähnenswert, daß SELYE (15) die Erfolge der ACTH-Behandlung bei Polyarthritiden auf folgende Tatsache zurückführt: Bei den arthritischen Erkrankungen ist das Verhältnis der Glucoc. zu Mineraloc. zu Gunsten der letzteren verschoben, was also einen Mehrverbrauch von Glucoc. bedeutet. Nun wird durch ACTH eine erhöhte Glucoc.-Produktion erreicht und man kann auf diese Weise den Ausgleich schaffen.

Wie bei der Besprechung der Glucoc. bereits erwähnt, findet ACTH eine wichtige Verwendung, um bei länger dauernder Therapie mit Cortisonderivaten keine NNR-Inaktivitätsatrophie aufkommen zu lassen. Man kann z. B. wöchentlich einmal die Cortisonmedikation unterbrechen und dafür 10 internationale Einheiten (I. E.) Depot-ACTH verabreichen.

Seitdem die pharmazeutische Industrie dieses Depot-ACTH auf den Markt gebracht hat, ist die gesamte ACTH-Therapie wesentlich erleichtert, da das neue Präparat erheblich länger wirkt und nur in geringeren Dosen gegeben zu werden braucht. So entsprechen 20 I. E. Depot-ACTH in ihrer Wirkung ca. 60 - 80 I. E. des alten ACTH (18). Bei den von uns untersuchten Fällen wurde meistens ACTH bzw. Depot-ACTH "Organon" (Firmennamen "Cortrophine" bzw. "Cortrophine-Z") verwendet.

Bei der Dosierung in der ACTH-Therapie gilt das gleiche wie bei den Glucoc. Man beginnt mit verhältnismäßig großen Mengen, um dann so rasch wie möglich zurückzugehen auf geringere Erhaltungsdosen und sich zum Schluß der Behandlung langsam auszuschleichen.

ad 3.

Wir kommen nun zu den androgenen Hormonen. Chemisch leiten sie sich vom Androstan, einem C-19-Steroid, ab. Sie werden teils in den Keimdrüsen (Testosteron), teils in der zona reticularis der NNR gebildet (11). Ausgeschieden werden sie als 17-Ketosteroide. Als Sexualsteroid stimulieren die androgenen Hormone vor allem die Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale (Virilisierende Wirkung) und erhöhen bei beiden Geschlechtern die Libido.

Außerdem kommt ihnen aber noch die große Bedeutung als Förderer der Proteinsynthese zu. Der Körper kann die aufgenommenen Proteine sozusagen besser ausnützen. Es kommt dadurch zum Aufbau neuen Protoplasmas. Man spricht von einer eiweißsparenden oder anabolen Wirkung. Nachdem man sich diesen Effekt therapeutisch in vielen Fällen mit den gewöhnlichen Testosteronpräparaten zu Nutze gemacht hat, war man bestrebt, die oft unerwünschte Virilisierungswirkung möglichst niedrig zu halten oder ganz auszuschalten. So konnte 1956 das Norandrostenolonphenylpropionat unter dem Namen "Durabolin" von der Firma "Organon" eingeführt werden. Es ist gekennzeichnet durch das Fehlen der Methylgruppe mit dem Kohlenstoffatom C-19. Bei diesem Präparat überwiegen die anabolen Eigenschaften weit gegenüber den virilisierenden. Setzt man beim normalen androgenen Hormon Testosteron das Verhältnis anabole Wirkung zu virilisierender Wirkung mit 1:1 an, so beträgt diese Proportion beim Durabolin 8:1 (12). Daraus ergibt sich natürlich sofort der große Vorteil bei der Anwendung in allen Zuständen, bei denen ein vermehrter Eiweißabbau und damit eine negative Stickstoffbilanz entweder durch erhöhte Glucoc.-Produktion oder durch länger dauernde Zufuhr von Cortisonderivaten oder ACTH auftritt:

Wie schon erwähnt, löst jede größere Operation eine über mehrere Tage anhaltende Stresswirkung aus. Infolge der dadurch bedingten NNR-Aktivität kommt es zu einem bedeutenden Eiweißverlust (20). Dieser kann durch die Gabe von Eiweißhydrolysaten ca. 5 - 8 Tage lang kombiniert mit einem nicht virilisierenden, eiweißstabilisierenden Sexualsteroid, wie dem eben genannten "Durabolin" z. B. einen Tag vor und vier Tage nach der Operation ausgeglichen werden(8). Bei Kranken in schlechtem Allgemeinzustand

(Carcinom) oder Patienten mit penetrierenden kallösen Magengeschwüren erreichte HARTENBACH (9) in den meisten Fällen durch eine Dauertropf-infusion mit 75 - 100 Einheiten ACTH eine funktionelle Hypertrophie der NNR. Es gelang ihm durch eine zusätzliche einmalige Injektion von 50 mg Durabolin den Mineral- und Eiweißhaushalt sowie die Alkalireserve auf die Dauer von mindestens 14 Tagen zu stabilisieren.

Auch die ungünstigen Erscheinungen, die STUHLFAUTH (18) bei der Cortison- und Prednisontherapie bei Lebercirrhosen beobachtete, insbesondere die schon oben beschriebene Verfettung des Leberparenchyms, ließen sich durch Kombination mit nicht virilisierenden, stark anabolen Hormonen beseitigen. So konnte er bei mehreren Cirrhosen die objektiven Befunde eindeutig bessern.

Hand in Hand mit diesen Eigenschaften geht die Wirkung der Sexualsteroiden auf den Mineralhaushalt, insbesondere auf den Calciumstoffwechsel. Dessen bedient man sich neuerdings vor allem bei der Behandlung des Mammacarcinoms mit osteolytischen Metastasen. Im Röntgenbild sah man, daß diese Metastasen durch übermäßige Calciumbildung förmlich "eingeschnitten" wurden (12). Manche Autoren geben allerdings in nur 20 - 25 % aller Fälle einen ausgesprochen günstigen Einfluß des Testosteron auf Knochenmetastasen an, bei 65 - 70 % keinen röntgenologisch wahrnehmbaren Effekt und bei 10 % eine ungünstige Wirkung.

Im Blut wird der vorteilhafte Einfluß durch eine Steigerung des alkalischen Phosphatasegehalts erkennbar, der von einem normalen Spiegel von 3 - 5 Einheiten pro 100 ccm manchmal bis auf 15 - 17 Einheiten ansteigt. Einfacher ist jedoch die Beobachtung der Calciurie, die im positiven Fall geringer wird.

Bei osteolytischen Vorgängen wird bei Abbau von 1 g Knochen ca. 100 mg Calcium in das Blut abgegeben. Ein so entstandener erhöhter Blutcalciumanfall wird von einer gesunden Niere sofort ausgeschieden.

Eine Erklärung, warum Testosteronpräparate manchmal ungünstig auf solche Knochenmetastasen beim Mammacarcinom wirken, bringen vielleicht die Untersuchungen von DORFMAN über den Metabolismus der androgenen und östrogenen Hormone im Körper. Da 95 % der Östrogene (die mit für das Wachstum des Mammacarcinoms verantwortlich gemacht werden) durch Umwandlung von Androgenen entstehen, hat Dorfman nachdrücklich darauf verwiesen, wie notwendig es sei, anabol wirkende Steroide zu suchen, die im

Körper nicht in östrogene Stoffe umgesetzt werden können. Die bisherige klinische Erfahrung spricht dafür, daß "Durabolin" dieser Forderung entspricht. (12) Außerdem lassen sich natürlich auch hier bei einer solchen Therapie Virilisierungserscheinungen vermeiden.

Als Indikationsgebiete für die androgenen Hormone kommen nach dem Gesagten außer Zuständen des Hypogonadismus usw. bei männlichen Patienten und Endometriose, klimakterische Blutungen etc. bei weiblichen Patienten vor allem die oben erwähnten Erkrankungen in Frage, wo in irgendeiner Form die eiweißsparende oder anabole sowie die Calciumstoffwechselwirkung erwünscht ist. Selbstverständlich kommen Testosteronpräparate neben Cortisonderivaten sowie Mineralocorticosteroiden als Adjuvens bei der Addison'schen Erkrankung, also der primären Nebenniereninsuffizienz, in Betracht.

Bei uns wurden folgende Präparate verwendet:

1. virilisierende Sexualsteroido: "Androteston Organon" (Testosteron), "Androteston P. P. Organon" (Depot-Testosteron), und Testoviron.
2. nicht virilisierende Sexualsteroido: Nor-Androstenolonphenylpropionat ("Durabolin" von Organon) sowie Methylandrostendiol ("Androteston-M" von Organon).

Die Dosierung richtet sich natürlich nach dem Grad der Erkrankungen. Bei den virilisierenden Präparaten werden in der Chirurgie wöchentlich ca. 25 - 100 mg vorgeschlagen, bei inoperablem Mammacarcinom 8 - 10 Wochen lang wöchentlich 150 - 300 mg, bei Durabolinmedikation 1 Injektion zu 25 mg pro Woche.

ad 4.

Als letzter Punkt dieses Kapitels folgt die Besprechung der Mineralocorticosteroido (Mincort.).

Wie anfangs schon berichtet, ist das einzige für die Therapie zugängliche Mincort. das Cortexon oder 11-Desoxycorticosteron (DOC). Meist wird es in seiner Azetatverbindung gegeben. Man spricht vom Desoxycorticosteronacetat, kurz DOCA. Das Cortexon ist jedoch kein physiologisches Hormon, sondern eine in ihrer Wirksamkeit etwas schwächere Vorstufe des Aldosterons. Dieses ist für die Regulation des Mineral-Wasserhaushaltes verantwortlich. Seine Hauptfunktion ist die Natriumretention. Gleichzeitig aber wird sekundär Kalium ausgeschieden. Die Produktion des Aldosteron wird durch die Na-Aufnahme sowie durch die extrazelluläre Flüssigkeit und damit durch das

antidiuretische Hormon des Hypophysenhinterlappens gesteuert. Wie ebenfalls schon früher erwähnt, besteht kein Zusammenhang mit dem Vorderlappen der Hypophyse. In der Wirkung auf den Mineral-Wasserhaushalt - streng genommen nur auf den $\text{Na} = \text{K} = \text{Cl}$ -Stoffwechsel - steht Aldosteron weit an der Spitze der NNR-Hormone, aber auch die Glucoc. üben hier einen - wenn auch wesentlich geringeren - Einfluß aus (13).

Wenn die Mincort. und Glucoc. sich in ihrer Wirkungsweise stellenweise auch überlappen, so treten sie doch im großen und ganzen als Antagonisten auf. So wirkt DOC deutlich prophlogistisch, also entzündungsfördernd. Weiterhin zeigen GEYER und KEIBL (6, 7), daß dieser Stoff eine beträchtliche Durchlässigkeitssteigerung an den Kapillaren aufweist und zwar stellten sie durch den früher schon erwähnten Stauungsversuch von LANDIS fest, daß

1. bei Normalpatienten keine Änderung der Permeabilität durch DOC erreicht wird;
2. bei Patienten mit Erkrankungen mit gesteigerter Permeabilität diese weiter erheblich erhöht wird;
3. diese Wirkung auch bei Erkrankungen zu beobachten ist, wo DOC sicher einen therapeutisch günstigen Effekt ausübt, wie z. B. als Substitutionstherapeutikum bei morbus Addison oder als Mittel gegen die Hepatitis.

Durch Cortisongaben konnten diese durch DOC indizierten Störungen rasch beseitigt werden.

Daraus ergibt sich also einmal, daß zur Wirkung des DOC als Voraussetzung schon eine Noxe vorhanden sein muß, und daß außerdem DOC und Cortison die Kapillarpermeabilität gegensinnig beeinflussen.

Um eine weitere Eigenschaft der Mincort. zu nennen, sei erwähnt, daß SELYE (16) von diesen Stoffen berichtet, sie könnten Nephrosklerose und hyaline Knötchen am Myocard im Tierversuch erzeugen.

In der Therapie werden auch die Mincort. als anabole Hormone bezeichnet, weil sie ebenfalls in gewissem Umfange zur Stabilisierung des Eiweiß- und Mineralhaushaltes verwendet werden.

Daraus ergeben sich weitgehend die schon früher genannten Indikationsgebiete. Sehr wesentlich ist ihre Anwendung bei der Substitutionstherapie des morbus Addison, da bei dieser Erkrankung ja die lebenswichtigen

Mincort. nicht mehr oder nicht mehr genügend produziert werden. Man gibt hier neben den Glucoc. etwa 2 - 3 mg DOCA täglich buccal oder alle drei Wochen eine Ampulle des Depot-DOCA-Präparates "Depot-Cortiron" (Schering) (18). Bei der akuten Addisonkrise ist eine sofortige intravenöse Zufuhr von mindestens 50 mg einer wässrigen DOCA-Lösung nötig. (13)

DOCA liegt vor als DOCA "Organon", "Cortiron" von Schering, oder Percorten.

C. INDIKATIONEN AN DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN

Krankengut:

Bei den von uns untersuchten Fällen handelt es sich um Patienten, die im Zeitraum von Anfang 1957 bis Mitte 1958 mit den besprochenen Hormonpräparaten behandelt wurden. Wir haben sie nach Indikationen eingeteilt und hier jeweils in Tabellen zusammengefaßt. Darin sind die einzelnen Fälle nach dem Erfolg der Behandlung aufgeführt. Wenden wir uns nun den verschiedenen Kapiteln zu:

Indikationsgebiete:

Folgende Gruppen haben wir unterschieden:

- I. Blutungen
- II. Leberschäden
- III. Postoperativer Kreislaufkollaps
- IV. Morbus Cushing
- V. Carcinom
- VI. Sonderfälle

ad I. Blutungen

Sie beruhen auf

1. Gefäßschädigungen. Diese kommen zustande
 - a) durch Intoxikation, z. B. bei Carcinom etc.
 - b) durch bakterielle Infektion, z. B. bei eitrigen Osteomyelitiden
 - c) durch einen gestörten Gefäßtonus, der sich z. B. bei Arteriosklerose in einer mangelnden Kontraktionsfähigkeit manifestiert.

2. Thrombopathien (Thrombopenien). Es herrscht also hier ein Mangel an Blutplättchen.

In der folgenden Tab. 1 sind 6 Patienten wegen Blutungen mit Hormonen der im vorigen Kapitel besprochenen Gruppen behandelt worden. Dabei wurden meist mehrere Präparate kombiniert. Um einen Überblick über diese Kombinationen und ihren Erfolg bei der Behandlung zu gewinnen, haben wir für alle folgenden Tabellen dieses Schema angewandt:

Kombination		Zusammensetzung
a	=	ACTH + Anabole Hormone (also Sexualsteroidoide oder DOCA)
b	=	ACTH + Cortisonderivate (Cortison, Hydrocortison, Prednison und Prednisolon)
c	=	ACTH + Cortisonderivate + Anabole
d	=	Cortisonderivate
e	=	Cortisonderivate + Anabole
f	=	ACTH
g	=	Anabole

m.=männlich, w. = weiblich, o = praeoperative, x = postoperative Behandlung, Ø = kein, + = schwacher, ++ = guter, +++ = sehr guter Erfolg.

TABELLE 1

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
1	w.	b	-	10	+++ prompte Besserung der schweren hämorrh. Cystitis (s. Tab. 8/1)
2	m.	c	x	6	+++ vollständige Erholung von Hb 20 %, schließlich Exitus
3	m.	a	o	4	++ carc. Polyp d. Magens; 21 Blutungen, Operation ermöglicht
4	m.	b	x	14	++ erstaunl. Erfolg. nach massiven Magenblutungen, schließl. Exit.
5	w.	d	x	3	++ gute Beeinflussg. d. M. Werlhof
6	m.	d	x	1	++ Nachblutg. bei Blasensteinop. läßt sich gut beherrschen.

Herauszugreifen wäre Fall 2: Patient kam nach einer totalen Magenresektion pulslos auf den Operationstisch; sein Hämoglobin (Hb)-wert betrug nur noch 20 %, die Erythrozyten waren auf 1,3 Millionen abgesunken. Durch die 6tägige Prednison/DOCA-Behandlung erholte sich der Patient vollständig. Unglücklicherweise aspirierte er dann jedoch infolge eines plötzlichen Hustenreizes einen Bluterguß und kam ad exitum.

Bei Fall 1 handelte es sich um eine schwere hämorrhagische Cystitis, wahrscheinlich auf allergischer Basis, die schlagartig durch die Behandlung gebessert wurde. Erstaunlich war auch die gute Erholung bei Fall 4 nach jeder der zahlreichen Magenblutungen. Jedoch kam der Patient schließlich wegen der großen Erschöpfung ad exitum.

Wir sehen aus Tab. 1, daß der Haupterfolg bei Blutungen vor allem mit den Kombinationen b und c erzielt wurde.

ad II. Leberschäden

Nachdem man hier in der Chirurgie vor allem 2 Formen, nämlich Cirrhosen und Stauungsikterusbilder findet, haben wir die Aufstellung aufgegliedert in

- 1) Ikterus und coma hepaticum
- 2) Cirrhose und Ascites.

ad 1)

Hier verdient besonders Fall 1 Beachtung. Es lag ein schwerer Leberschaden mit Verschlúßikterus bei Choledochussteinen und narbiger Papillitenose vor. Durch die Therapie mit Cortison/Prednison + DOCA trat wider Erwarten eine hervorragende Besserung ein, die nach einem kurzen Ikterusrückfall, 18 Tage nach der Operation, endgültig anhielt. Bei Fall 2 ist zu erwähnen, daß die Cirrhose mit Ascites ausgezeichnet auf die Therapie ansprach. Danach wurde der Patient operiert, was kurz darauf zum Lebercoma führte. Dieses konnte schließlich nicht mehr beherrscht werden, so daß der Tod eintrat.

Bei den Fällen 8, 11 und 14 muß natürlich der mangelnde Erfolg unter dem Gesichtspunkt der zu spät, erst unmittelbar ante exitum einsetzenden Hormonbehandlung gesehen werden.

ad 2)

Patientin 2 (Tab. 2 b), die auch unter inoperablen Carcinomen aufgeführt wird, litt an einem Ovarialcarcinom mit Peritonotis carcinomatosa und

Ascites. Das Befinden der Patientin besserte sich während der Behandlung mit ACTH, Prednison und Testoviron erheblich und nach einmaliger post-operativer Absaugung bildete sich auch kein neuer Ascites mehr, so daß sie in zufriedenstellendem Zustand entlassen werden konnte.

Die Aufstellung läßt hier vielleicht den Schluß zu, daß bei der Gruppe Ikterus, coma hepaticum die Kombinationen e (Cortisonderivate + Anabole) und d (Cortisonderivate allein) den besten Erfolg hatten. Bei der Gruppe Cirrhose, Ascites scheint die Zusammenstellung c (ACTH + Cortisonderivate + Anabole), aber auch b (ACTH + Cortisonderivate) gut zu wirken.

TABELLE 2

a) Ikterus, coma hepaticum

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
1	m.	e	x	38	+++ sehr guter Erfolg
2	m.	c	ox	19	++ gute Erholung von Ascites und Cirrh. Exitus post op. (coma) siehe auch Tab. 2 b/1
3	w.	d	x	6	++ Ikterus wird erheblich gebessert
4	m.	f	x	25	++ gute Besserung d. Allgemeinbef. u. d. Ikterus b. inoperabl. Carcinom
5	w.	b	x	5	++ Ikterus b. Ileitis terminalis post-operativ erheblich gebessert
6	w.	g	x	8	+ nach Cholecystektomie Ikterus besser
7	w.	d	x	3	+ Ikterus u. Cholelithiasis etw. besser
8	w.	d	ox	3	+ Bess. d. Stauungsikt., Operat. mögl., rapider Verfall, Exitus nach 4 Tagen
9	w.	b	x	6	Ø Exit. 9 Mon. später (Gallengang-carcinom)
10	w.	b	o	6	Ø präop. Verschl., erst post op. Besser.
11	w.	b	x	3	Ø biliäre Cirrh., Behandlg. erst im coma hepat. Exit.

TABELLE 2

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
12	w.	b	x	6	Ø schwerster Leb.schaden, zeitweises Herausheben aus coma und Kollaps, Exit.
13	w.	e	x	4	Ø Echinokokkenrezid., coma Exit.
14	m.	e	x	1	Ø schwerste Intoxikation, generelle Insuffizienz, Nierenschaden, Exit.
b) Cirrhose, Ascites					
1	m.	c	ox	19	++ Ascit. u. Cirrh. besser, siehe Tab. 2 a/2
2	w.	c	x	22	++ Ascit. gebessert, siehe Tab. 5 b/6
3	w.	b	x	20	++ nach Choledochusdrainage deutliche Besserung der Cirrhose, Verleg. in Med. Klin.
4	m.	d	-	9	+ zunächst Besserung der Cirrh. u. Ascit. bei Gallenblasenempyem, allgemeine Schwäche bleibt jedoch.
5	m.	b	o	4	Ø keine Besser., Exit. 5 Tage post op.

ad III. Postoperativer Kreislaufkollaps

Schon im vorigen Kapitel über die Wirkungen der einzelnen Hormongruppen war die Rede von guten Erfolgen der Hormontherapie bei allen Zuständen, wo die Kreislauffunktionen nach Operationen versagten. Gerade bei solchen Patienten konnte bei uns in mehreren Fällen der Kreislaufkollaps schlagartig abgefangen und die Kranken gerettet werden.

TABELLE 3

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
1	m.	b	x	7	+++ Hormontherap. ultima ratio, schlagartige Besserung
2	m.	b	x	9	++ erhebl. Besser., später Embolie, dann glatter Verlauf
3	m.	c	x	8	+++ Rettung aus lebensbedrohendem Kollaps
4	m.	c	x	6	+++ vollständ. Erfolg., dann Exit. an Erstickung, siehe Tab. 1/2
5	m.	c	x	14	++ bei schlechtester Progn. erstaun- lich gehalten, schließl. Exit.
6	w.	d	x	5	++ Kollaps nach Ileusoper. wurde abgefangen
7	w.	d	x	3	+ Fieber nach Pneumonie und Gallen- blasenempyem auf 38-39° gesenkt.
8	w.	d	x	3	Ø nach Ileus Entlassung moribund
9	w.	e	x	2	Ø Exit. nach 2 Tagen
10	w.	f	x	2	Ø zunächst geringe Besserung, Exit.
11	w.	f	x	3	Ø Exit. nach Ileusoperation

Besonders eindrucksvoll war der Verlauf bei Fall 1: Es handelte sich um einen Patienten mit ausgedehntem Platzbauch und Dünndarmfisteln bei subchronischer Appendicitis. Auch nach der Operation bildeten sich erneut in großer Zahl eitrige Fisteln und der Kreislauf versagte akut. Als ultima ratio wurde die ACTH/Cortison bzw. Cortisol-Therapie eingeleitet. Das Befinden besserte sich schlagartig, der Patient fieberte ab und erholte sich so gut, daß bald darauf eine 3. Relaparatomie vorgenommen werden konnte. Ca. 4 Wochen danach konnte der Kranke beschwerdefrei entlassen werden.

Bei Fall 3 zeigte sich die unmittelbare Hormonwirkung besonders deutlich: Der lebensbedrohliche Kollaps konnte zunächst gut abgefangen werden. Die ACTH/Prednison/DOCA-Gaben wurden im Laufe der 8tägigen Behandlungsdauer mehrmals abgesetzt. In diesen Pausen kollabierte der Patient jeweils wieder. Erst nach 8 Tagen war die Gefahr endgültig beseitigt.

Auch Fall 4, der schon bei I als Fall 2 beschrieben wurde, sei hier erwähnt.

Fall 5 konnte ebenfalls bei lebensbedrohendem Kreislaufkollaps trotz schlechtesten Prognose (der Patient war schon 74 Jahre alt) erstaunlich lange, nämlich ca. 14 Tage, gehalten werden, ehe schließlich doch der Tod infolge Erschöpfung eintrat.

Bei Fall 10 und 11 ist wieder zu bedenken, daß die Therapie zu spät, unmittelbar ante exitum eingesetzt hat.

Tabelle 3 ergibt, daß als Haupterfolgsbehandlung die Kombinationen b (ACTH + Cortisonderivate) und c (ACTH + Cortisonderivate + Anabole) verwendet wurden.

ad IV. Morbus Cushing

Man versteht unter diesem Krankheitsbild ein Syndrom, das entweder auf ein Adenom der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens oder auf einen Tumor der Nebennieren zurückzuführen ist. Dieses Syndrom besteht hauptsächlich aus Stammfettsucht, Striae purpurae, Hirsutismus, Osteoporose, Gewebsschwund sowie dem typischen Mondgesicht. Muskelschwäche, Schlappheit, Kreislaufbelastung und Katabolismus infolge der Überproduktion von Glucoc. kommt hinzu (11). Gelegentlich tritt Glykosurie auf. Bei Frauen besteht Amenorrhoe.

Neben der reinen Form kommen auch häufig Mischformen vor und zwar dann, wenn gleichzeitig auch zu viel Steroide mit androgener, oestrogenen und progesteronartiger Wirkung produziert werden. Dadurch wird der Gewebeabbau oft teilweise verdeckt. Je mehr Androgene daran beteiligt sind, desto mehr nähert sich das Krankheitsbild dem genitoadrenalen Syndrom und wird im Verlauf günstiger.

Wegen der besonderen Bedeutung des Morbus Cushing möchten wir jeden der folgenden 4 Fälle einzeln beschreiben:

Fall 1: Der 32jährige Patient wurde am 22.5.1957 von der II. Med. Klinik eingewiesen. Ein 2maliger ACTH-Stress ergab eine deutlich vermehrte Hormonausscheidung im Urin. Es zeigte sich eine Nebennierenhyperplasie (die linke Nebenniere war ca. doppelt so groß wie die rechte) mit einzelnen Rindenadenomen. Das typische Cushingsyndrom war vorhanden (Gewichtszunahme 60 kg). Nach ca. 7tägiger Vorbereitung mit täglich 100 mg Cortisol + 10 mg Androteston wurde am 13.6.1957 die linke Nebenniere entfernt. Es wurde in den ersten beiden Tagen zunächst nur 6 bzw. 4stündlich, später mit 3mal - 1mal täglich 50 mg Cortison und 5 mg DOCA substituiert. Der postoperative Verlauf war komplikationslos, es traten keine Blutdruckkrisen auf und der Patient konnte 14 Tage post operationem zurückverlegt werden.

8 Monate später erneute Einweisung, da sich der anfangs sehr zufriedenstellende Zustand erneut verschlechtert hatte (Potenzstörungen, Atemnot, Vollmondgesicht, Striae, Hypertonus, Linksverbreiterung des Herzens). Nach 4tätiger stationärer Behandlung wurde der Patient entlassen. Dem Hausarzt wurde empfohlen, täglich 3mal 10 mg Durabolin für 5 Wochen zu verabreichen. Es konnte nicht geklärt werden, ob hier nicht ein Hypophysentumor vorliegt. Insgesamt wurde eine Besserung des Zustandes festgestellt.

Fall 2: Die 23jährige Patientin wurde im November 1957 von der I. Frauenklinik überwiesen. Es lag ein Cushingsyndrom mit adrenogenitalem Einschlag vor. Die Gewichtszunahme betrug 15 kg, die Menses waren seit 1954 ausgeblieben, das typische Mondgesicht sowie Hypertrichosis am Kinn und auf der Brust war vorhanden. Man diagnostizierte eine Nebennierenhyperplasie links. Nach der subtotalen Adrenektomie am 16.12.1957, die ca. 17 Tage mit täglich 5mal 5 mg Prednison vorbereitet wurde, substituierte man mit anfangs 10 mg DOCA und 150 mg Cortisol täglich, bis zum 12. Tag post operationem allmählich fallend auf 5 mg DOCA und 50 mg Cortisol. Der Allgemeinzustand wurde deutlich besser, die Symptome gingen wesentlich zurück, wenn auch die Hypertrichose und eine Hypercholesterinämie bestehen blieben. Die Patientin wurde 3 Wochen nach der Operation in die II. Med. Klinik verlegt. Nachdem weiterhin die 17-Keto-Steroide sowie die Corticosteroide im Harn vermehrt ausgeschieden wurden, wird für einen späteren Zeitpunkt die subtotale Adrenektomie der anderen Seite erwogen, da erst dann erfahrungsgemäß eine vollständige Rückbildung der Symptome eintreten kann.

Fall 3: Zum ersten Mal wurde die damals 26jährige Patientin im Februar 1954 zur Adrenektomie links eingewiesen. Das Cushingsyndrom lag schon seit 1950 vor, eine Amenorrhoe bestand seit 1952, die Patientin hatte schon mehrere Hypophysen- und Nebennierenröntgenbestrahlungen bekommen. Die Patientin wurde 14 Tage lang mit je 25 mg Cortison vorbereitet. Die linke Nebenniere wurde subtotal entfernt und erwies sich als histologisch normal. Postoperativ trat eine bedeutende Besserung ein, der Gewichtsverlust betrug 14 kg, das Vollmondgesicht verschwand und die Menses kehrten wieder.

Im Februar 1957 stellte man in der II. Med. Klinik erneut ein voll ausgebildetes Cushingsyndrom mit viriler Behaarung fest. Lediglich der Blutdruck war normal. Nachdem eine diffuse mittelgroße Hyperplasie der rechten Nebenniere vorlag, wurde die Patientin bei uns am 4.4.1957 adrenalectomiert. Sie bekam ab 3.4. jeden 4. Tag 1 ccm Durabolin, ab 4.4. abwechselnd Cortison, Hydrocortison (anfangs täglich 100 mg, später absinkend auf 20 mg) und schließlich Prednison (3mal bis 1mal 5 mg täglich). Nach 25 Tagen wurde die Patientin in gebessertem Zustande wieder in die Med. Klinik entlassen.

Fall 4: Die 31jährige Patientin wurde am 15.2.1957 aufgenommen. Sie nahm seit ihrer 1. Gravidität im Jahre 1947 ständig zu und zwar insgesamt 25 kg. Seit einem Vierteljahr traten bei geringfügigen Anlässen Hämatome auf. Das Cushingsyndrom war vollständig ausgebildet; vor allem waren schon zahlreiche Spontanfrakturen auf Grund der Osteoporose aufgetreten. Der ACTH-Stress ergab eine Hormonausscheidung, die 10mal höher als die Norm war. Am 19.2. wurde links eine totale, rechts eine teilweise Adrenektomie vorgenommen. Histologisch stellte man bei der linken NNR eine teils diffuse, teils knotig angeordnete, rechts eine gleichmäßige Hyperplasie fest. 1 Tag nach der Operation sank der Blutdruck auf 60 mm Hg; auf Arterienolgabe stieg er wieder auf 120 an. Die Substitutionstherapie mit Cortison von anfangs 6mal 50 mg, später nur noch 2mal 50 mg und DOCA in Form von 10 Einheiten Cortiron am 1. und 3. Tag post operationem, setzte man am 26.2. ab. Nachdem anfangs Temperaturen bis 39⁰, Anurie sowie Sehschwäche links vorgelegen waren, besserte sich das Befinden bei stabilem Blutdruck von 120 zusehends. Das Cushingsyndrom war fast nicht mehr ausgeprägt. Allerdings bildeten sich an den Operationswunden beiderseits ca. fünfmarkstückgroße Nekrosen, welche immer wieder abgetragen werden mußten. Sie schritten aber immer weiter fort, so daß am 3.3. an der Operationsstelle sogar die Rückenmuskulatur freilag. Am 6.3. trat plötzlich eine erneute Blutdruckkrise auf; Der Druck war nicht mehr zu messen, stieg aber auf Arterienol hin wieder

auf 90 an. Man gab reichlich Cortison (2mal 50 mg täglich) und Cortiron (10 Einheiten täglich). Am nächsten Tag sank der Blutdruck wieder unter 40 ab, die Patientin litt unter Anurie, ein hochgradiges Exanthem am Stamm sowie an den Extremitäten trat auf, und am 8.3. kam die Kranke ad exitum. Die auffallende Nekrosenbildung kann hier vielleicht mit auf die Heilungsverzögerung durch Cortisonwirkung zurückgeführt werden.

In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die 4 Fälle zusammengestellt:

TABELLE 4

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer i. T.	Erfolg	
1	m.	e	ox	12 + Hausarzt	+ siehe Beschreibung!	
2	w.	e	ox	29	+	"
3	w.	e	ox	26	+	"
4	w.	e	ox	11	Ø	"

ad V. Carcinome

Unter einem Carcinom versteht man eine bösartige Geschwulst eines Epithels oder Parenchyms, die sich durch Infiltration auszeichnet und deren Wesen es ist, langsam die gesamten Körperreserven aufzubrechen.

Man unterscheidet grundsätzlich das Frühstadium ohne Metastasen und das Carcinom mit mehr oder weniger verbreiteten Metastasen.

So haben wir auch die folgende Tabelle 5 in diese beiden Gruppen eingeteilt (a und b).

ad a)

Bei diesen Fällen konnte durchwegs eine Besserung erzielt werden, es ist jedoch zu berücksichtigen, daß den Hauptanteil am Erfolg die Operation der Carcinome trägt und die Hormone wegen ihrer günstigen Wirkung als schmerzlindernde und das Wohlbefinden hebende Mittel zur Unterstützung gegeben wurden. Es scheint sich besonders die Kombination b (ACTH + Cortisonderivate) bewährt zu haben.

ad b)

Bei dieser Gruppe ist besonders der Fall 1 hervorzuheben:

Die Patientin wurde mit einem Mammacarcinom mit verbreiteten osteolytischen Metastasen sterbend eingewiesen. Durch die Behandlung mit ACTH + Durabolin, die 6 Monate in 8tägigem Abstand durchgeführt wurde, trat eine völlig unerwartete enorme Besserung ein. Die Schmerzen verschwanden allmählich vollständig und in der Hüftgegend war in den Röntgenaufnahmen sogar eine deutliche Knochenneubildung im Bereich der osteolytischen Metastasen nachzuweisen. Die Patientin konnte nach 6 Monaten beschwerdefrei entlassen werden.

TABELLE 5

a) ohne Metastasen

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
1	w.	b	x	11	++ gute Besserung des Wohlbef., glatte Heilg., nach 1/2 Jahr keine Metastasen.
2	w.	b	x	17	+ zunächst gute Erholg., nach 30 Tg. p.o. Pleuritis; Exit. an Herzversagen
3	m.	e	x	6	+ Besser. bis auf sekund. Eiterung.
4	m.	f	x	9	+ nach guter Erholung Lungeninfarkt Entlassung in moribundem Zustand
5	w.	d	x	4	+ Besser., einige T. psychische Veränd.
6	w.	d	x	1	+ glatte Heilung
7	w.	d	x	1	+ 10 T. p. o. Schüttelfrost;

TABELLE 5

b) mit Metastasen

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
1	w.	a	-	180	+++ osteolytische Metast. bei Mammaca. günstig beeinflusst, schmerzfrei.
2	w.	b	x	11	++ gute Bess. d. Mammaca. m. Skelettmeta. Entlassung beschwerdefrei.
3	m.	b	x	22 + Haus- arzt	+ gute postoper. Erholg., jedoch schlechtes Allgemeinbefinden
4	w.	b	x	5	+ geringe Bess., viel Morphium, Exit.
5	w.	e	x	8	+ Magenca. mit Lebermetast. etwas besser, Exit. nach 10 Wochen.
6	w.	c	x	22	+ Besser. d. Wohlbef., s. Tab. 2 b/2
7	w.	c	x	ca. 12	Ø keine Besserung des Sigmaca., Exit.
8	w.	c	ox	35	Ø keine Bess. des Magenca.-rezidivs, Beckenthrombose, Entlass. in schlechtem Zustand, da keine sinnvolle Beh. möglich.
9	w.	f	-	7	Ø Zusehender Verfall bei Magenca., Exit.
10	w.	a	x	14	Ø Schneller Verfall bei Mammaca. mit Metast., Exit nach 14 Tagen
11	m.	d	x	1	Ø Keine Bess. bei Magenca.-rezidiv, nach 7 T. Exit. an Bronchopneumonie.

Die Patientin 2 erholte sich gut und wurde ebenfalls schmerzfrei entlassen. Man sieht, daß vor allem eine Hormontherapie der Kombinationen a und b bei Patienten mit metastasierenden Carcinomen mit gutem Erfolg

angewandt wurde.

ad VI. Sonderfälle

Schließlich möchten wir noch einzelne Krankheitsgebiete aufführen, die bei uns ebenfalls mit gutem Erfolg behandelt werden konnten. Wir haben folgende Einteilung gewählt:

1. Schlechte Callusbildung und Morbus Sudeck
2. Verbrennungen
3. Allergische Zustände
4. Gelenkerkrankungen
5. Endangitis obliterans
6. Mangelnde Erholung (meist postoperativ).

ad 1. Siehe Tab. 6!

Die beiden ersten Fälle wurden wegen schlechter Callusbildung mit ACTH + Durabolin 6 Wochen lang behandelt. Der Erfolg war bei beiden Male ausgezeichnet. Die übrigen Patienten litten an Morbus Sudeck. Dieser konnte durch Prednisonbehandlung in Form von Deltacortril sehr gut beeinflusst werden. Es waren allerdings einige Male 2 Kuren erforderlich.

ad 2. Siehe Tab. 7!

Es wurden 2 Fälle von Verbrennungen 2. und 3. Grades behandelt. Bei Fall 1 war die Wirkung von ACTH und Hydrocortison ausgezeichnet, auch Fall 2 zeigte zunächst eine gute Heilung, kam dann jedoch nach 45 Tagen infolge plötzlichen Kreislaufversagens ad exitum.

ad 3. Siehe Tab. 8!

Die allergischen Erkrankungen lassen sich, wie im Kapitel B angeführt, oft sehr gut durch Cortisonderivate angehen. Auch bei den drei Patienten hier sehen wir besonders bei Fall 1 eine prompte Besserung der allergischen hämorrhagischen Cystitis, die ja schon unter Tab. 1 vermerkt ist, während das Asthma des Patienten 3 nicht beeinflusst werden konnte.

ad 4. Siehe Tab. 9!

Bei den Gelenkerkrankungen konnten mit Cortisonderivaten gute Ergebnisse erzielt werden. Vor allem arthrotische Beschwerden gingen erheblich zurück.

ad 5. Siehe Tab. 10!

Auch drei Patienten mit Endangitis obliterans konnte geholfen werden. Dabei hat sich die Kombination a (ACTH + Anabole Hormone) als erfolgreich erwiesen.

TABELLE 6

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
1	w.	a	-	42	++ sehr gute Callusbildung
2	w.	a	-	42	++ sehr gute Callusbildung
3	w.	d	-	9	++ Sudeck sehr gut beeinflusst, Entlassung beschwerdefrei.
4	w.	d	-	16	++ dto.
5	w.	d	-	16	++ dto.
6	w.	d	x	15	++ erhebliche Besserung d. Sudeck
7	w.	d	-	21	++ nach 2 Kuren erhebl. Bess.d.Sudeck
8	w.	d	-	25	++ dto.
9	w.	d	x	32	++ dto.
10	w.	d	x	38	+ erst nach 2. Kur Besserung
11	w.	d	-	12	+ Schwache Besserung des Sudeck Versteifung der rechten Hand nach Suicidversuch

TABELLE 7

1	m.	b	-	9	+++ gute Heilung d. Verbr. 2. Grades an Schulter, Rücken, Gesäß und Extr.
2	m.	g	o	14	+ gute Heilg. d. flächenhaften Verbr. 3. Grades, plötzl. Kreislaufvers. nach 45 Tagen nach d. Einweisung., Exit.

TABELLE 8

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
1	w.	b	-	10	+++ prompte Besser. d. all. hämor. Cystitis, siehe auch Tab. 1/1
2	w.	d	x	4	++ gute Beeinflussung eines Jodekzems nach Ovarialcystektomie
3	m.	d	x	6	Ø keine Besserung d. Asthmaanfälle

TABELLE 9

1	m.	d	-	4	++ nach 4-tägigem Prednisolonstoß von je 20 mg deutliche Besser. der Coxarthrose links, Entlass. beschwerdefrei.
2	w.	g	x	3	++ wesentl. Besser. d. arthrot. Beschw. im Hüftgelenk nach Cholecystektomie; siehe auch Tab. 11/1.
3	m.	d	x	1	++ Gelenksergüsse verschwinden
4	w.	d	ox	31	+ schwache Besser. vor und nach d. Steißbeinfistelrevision der Arthrosis deformans u. d. Spondylarthr. HWS
5	w.	d	x	5	+ Besserung d. Gelenkbeschwerden
6	w.	b	ox	110	+ zunehmende Gehfähigkeit bei Arthr. deformans, Osteoporose und Spontanfrakturen

TABELLE 10

Nr.	Geschl.	Komb.	Zeit	Dauer in T.	Erfolg
1	m.	a	-	30 + Hausarzt	++ NNR-Insuff. behoben u. Endangitis gebessert
2	m.	a	-	14 + Hausarzt	+ Endangitis etwas gebessert
3	m.	a	o	15	+ Durchblutungsstörungen beider Beine b. Diabetes mell., linker Unterschenkel wurde amputiert, Störungen rechts gebessert.

TABELLE 11

1	w.	g	x	3	++ erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens nach Cholecystektomie; siehe auch Tab. 9/2.
2	m.	e	-	1	++ Zustand nach intraperitonealem Abszeß, Hb von 37 % auf 60 % gest. auch sonst erstaunliche Besserung des allgemeinen Schwächezustandes.
3	w.	d	x	6	++ erhebliche Besserung der Heilungstendenz nach Zehenamputation.
4	w.	d	x	6	+ Besser. d. schlechten Allgemeinzustandes nach einer Amputation und Grippepneumonie.
5	w.	f	x	18	+ bessere Erholung bei Nekrosenbildung b. Diabet. mell., Gangrän u. Dekubitus gehen zurück.
6	w.	f	x	5	Ø Ileus nach Rectumca., auch postoperativ keine Erholg., Entlassung moribund.
7	w.	b	x	7	Ø keine postoperative Erholg. bei Colonicarcinom. Nach 8 Wochen Exit.

ad 6. Siehe Tab. 11!

Zwecks besserer Erholung und Hebung des Allgemeinbefindens nach Operationen wurden die Hormonpräparate bei gutartigen Leiden mit gutem Erfolg, jedoch bei 2 Patienten mit Carcinomen leider ohne die erwünschte Wirkung angewendet. Die beiden ersten Fälle der Tab. 11 zeigen, daß dabei auch die Gabe von Anabolen Hormonen zum Erfolge beitragen kann.

Die vorangegangenen Kapitel lassen erkennen, daß bei allen angeführten Indikationsgebieten die Hormonbehandlung sehr häufig einen beachtlichen Erfolg brachte und somit durchaus gerechtfertigt erscheint. Die genauere Erforschung dieses gesamten Komplexes in der Zukunft wird es hoffentlich ermöglichen, vielen Kranken zu helfen, die heute noch vergeblich auf eine Heilung warten.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Erläuterung der Hormonproduktion der Nebennierenrinde wurde an Hand einschlägiger Literaturstellen über die Eigenschaften, Wirkungen, Indikationsgebiete sowie Dosierungen folgender vier Hormongruppen berichtet, die in den anschließend beschriebenen Fällen Verwendung fanden:

1. Glucocorticosteroide
2. Adrenocorticotropes Hypophysenvorderlappenhormon (ACTH)
3. Androgene Hormone
4. Mineralocorticosteroide.

Danach wurde auf die einzelnen Indikationen an der Chirurgischen Universitätsklinik München eingegangen.

Es handelt sich um Kranke, die im Jahre 1957 und der ersten Hälfte von 1958 behandelt wurden. Es wurden aufgeführt:

- I. 6 Fälle von Blutungen
- II. 14 " der Gruppe Ikterus, Coma hepaticum
- 5 " der Gruppe Cirrhose, Ascites
- III. 11 " von postoperativen Kreislaufkollaps
- IV. 4 " von Morbus Cushing
- V. 7 " von Carcinom ohne Metastasen
- 11 " von Carcinom mit Metastasen
- VI. 11 " von Morbus Sudeck und schlechter Callusbildung

2 Fälle von Verbrennungen

3 " " Allergie

6 " " Gelenkerkrankungen

3 " " Endangitis

7 " " postoperativer mangelnder Erholung.

Die einzelnen Tabellen wurden nach dem Erfolg der Behandlung aufgebaut. Besonders wirkungsvoll erwiesen sich die Kombinationen ACTH + Cortison-derivate sowie ACTH + Cortisonderivate + Anabole Hormone (besonders "Durabolin"), aber auch die Kombination ACTH + Anabole Hormone.

d

Herrn Prof. Dr. med. E. K. FREY danke ich, daß er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik meine Dissertation durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. med. W. HARTENBACH danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung der Dissertation.

Bei Fertigstellung der Arbeit wurde die
Chirurgische Klinik der Universität München von
Herrn Prof. Dr. ZENKER übernommen.

Herrn Prof. Dr. ZENKER darf ich danken für die
Anerkennung der Arbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Brühl, W.: Die Anwendungsmöglichkeiten von ACTH, Cortison, Hydrocortison und Prednison außerhalb der Klinik.
Die Medizinische Nr. 49, 1747 - 1750, 1956.
- 2 Denning: Lehrbuch der Inneren Medizin, II. Bd.
- 3 Fiegel, G.: Klinische Orientierung über Prednison in der inneren Klinik.
Die Medizinische Nr. 3, 126 - 129, 1957.
- 4 Documenta Geigy:
Wissenschaftliche Tab.
Basel, 1955.
- 5 Geyer, G. und Keibl, E.:
Zur Frage der Permeabilitätswirkung von Cortison und ACTH.
Klin. Wschr. 30, 762, 1952.
- 6 Geyer, G. und Keibl, E.:
Zur Frage des Einflusses des Desoxycorticosteron auf die Permeabilität der Kapillaren.
Klin. Wschr. 30, 1103 - 1104, 1952.
- 7 Geyer, G. und Keibl, E.:
Über die Wirkungen des Desoxycorticosteron auf die Permeabilität der Kapillaren.
Wien. klin. Wschr. 64, 880 - 884, 1952.
- 8 Hartenbach, W.: Über die Erkennung einer prae- und postoperativen Nebenniereninsuffizienz, deren Bedeutung und Behandlung.
Med. Klin. 53, 491 - 494, 1958.
- 9 Hartenbach, W.: Zur Anwendung von Hypophysen- und Nebennierenrindenhormonen sowie kreislaufaktiven Stoffen in der Chirurgie.
Mchn. med. Wschr. 48, 1657, 1956.

- 10 Heilmeyer, L. und Mitarbeiter:
Studien zur Wirkung des Cortisons (Compound E) und
des adrenocorticotropen Hormons (ACTH).
Dtsch. med. Wschr. 75, 1124 - 1129, 1950.
- 11 Heni, F.: Das Hypophysen-Nebennierensystem.
Klinik d. Gegenwart Bd. 4, 215, 1957 München-Berlin.
- 12 Das Hormon: Zeitschrift für Endokrinologie.
Organon, Oktober 1957.
- 13 Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis.
Darmstadt, 1957.
- 14 Keibl, E.: Cortisonwirkung bei Thrombopenien.
Wien. klin. Wschr. 65, 503 - 507, 1953.
- 15 Lohmeyer, G.: Bedeutung und Anwendung des adrenocorticotropen
Hormons (ACTH) in der Klinik.
Dtsch. med. Wschr. 75, 1129 - 1132, 1950.
- 16 Selye, H.: Rolle der Nebennierenrinde bei der Entstehung ver-
schiedenartiger Blutgefäßveränderungen.
Mchn. med. Wschr. 98, 1015 - 1018, 1956.
- 17 Siegenthaler, W., Zuber G.:
Zur Behandlung der Hepatitis epidemica mit Predni-
solon.
Schweiz. med. Wschr. 87, 315 - 317, 1957.
- 18 Stuhlfauth, K.: Therapie mit ACTH, Cortison und Cortisonderivaten.
Med. Klinik 51, 811 - 820, 1956.
- 19 Stuhlfauth, K.: Über die kombinierte Heilschlaf- und ACTH-Behand-
lung beim Asthma bronchiale.
Dtsch. med. Wschr. 81, 664 - 666, 1956.
- 20 Stuhlfauth, K. und Mitarbeiter, Struppler, V. und Mitarbeiter:
Untersuchungen über die Störungen des Stoffwechsels
nach Operationen und deren therapeutische Beeinfluß-
barkeit durch Kohlehydrate.
Zs. f. klin. Med. 153, 287 - 310, 1955

- 21 Wildhirt, E.: Die Behandlung der Lebercirrhose mit Prednison und Prednisolon.
Med. Klinik 52, 735 - 738, 1957.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 9.6.1936 in Augsburg als Sohn des Notars Dr. Walther Scheidle und seiner Ehefrau Elisabeth, geborene Andreae, geboren. Nach dem Volksschulbesuch von 1942 - 1945 trat ich am 13. 12. 1945 in das humanistische Gymnasium bei St. Anna in Augsburg ein, das ich im Juli 1953 absolvierte. Bis April 1954 war ich als Werkstudent beschäftigt. Ab Sommersemester 1954 studierte ich Medizin und zwar 5 Semester in Erlangen, je ein Semester in Hamburg, Freiburg und Innsbruck und seit Sommersemester 1958 in München, wo ich nach dem Sommer 1959 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Im Jahre 1958 fertigte ich unter Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. HARTENBACH in der Chirurgischen Universitätsklinik zu München meine Dissertation an über das Thema:

"Indikationen zur prae- und postoperativen Hormontherapie."

